

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-217	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Mechanisms of chronic alcohol exposure-induced aggressiveness in cellular model of HCC and recovery after alcohol withdrawal. 肝細胞がん(HCC)細胞モデルにおける慢性アルコール曝露誘導がん攻撃性とアルコール離脱後の回復の機序		
執筆者		
Marié C, Fouquet G, Courtois A, Amrathlal RS, Jankovsky N, Ouled-Haddou H, Tebbakha R, Bouhlal H, Nguyen-Khac É, Naassila M, Marcq I.		
掲載誌		
Cell Mol Life Sci. 2022; 79(7):366. doi: 10.1007/s00018-022-04387-y.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝臓がん、がん幹細胞、離脱、SNU449 細胞、Huh-7 細胞		35713728
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)関連肝疾患は、慢性肝疾患で最も多く、肝細胞がん(HCC)や HCC による死亡の 30%を占めている。しかし、Alc 消費が、がんの進行やその攻撃性を導く機序については十分に分かっていない。Alc による HCC 誘導機序の理解は HCC の阻止や新たな治療開発のために重要である。このことから、本研究は、HCC 進展に対する慢性 Alc 曝露による影響の基礎をなす病態生理学的機序について検討を加えた。</p> <p>方法: 進行度の低い HCC 細胞株の Huh-7 細胞と、ヒト HCC II – III/IV期の細胞株 SNU449 細胞を使用した。ヒトでの実験は、Alc 性 HCC 患者(29 名)および非 Alc 性 HCC 患者(22 名)の肝臓組織を使用した。HCC 細胞での慢性 Alc 曝露(CAE)はエタノールを 6 ヶ月処置して行い、その後、離脱を Alc 非存在下で 1 ヶ月培養して行った。組織タンパク質発現は蛍光標識とフローサイトメトリー法および免疫蛍光法で測定した。細胞生存は MTT 試験で、細胞周期はヨウ化プロピジウムを使用して測定した。細胞の遊走と浸潤はボイデンチャンバー法で評価した。Alc 脱水素酵素活性(ADH)、アルデヒド脱水素酵素(ALDH)、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)活性はアッセイキットを使用して測定した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: CAE(エタノール 270 mM)の曝露で、Huh-7 細胞と比べて SNU449 細胞では ADH 活性と ALDH 発現が低く、MTT 試験での細胞生存率は Huh-7 細胞と SNU449 細胞で、それぞれ、50%と 80%低下した。一方、細胞死[細胞増殖の低下を反映]は Huh-7 細胞でのみ増加した。Huh-7 細胞では高濃度のアセトアルデヒドによって、エタノール毒性により感受性が高いことが推測される。CAE は Huh-7 細胞で用量依存性に細胞遊走と浸潤を増加し、がん幹細胞マーカー(CD133、CD44、CD90)発現を増加したが、SNU449 細胞では細胞遊走での変化はなかった。さらに、CAE で MMP 活性が増加した。Huh-7 細胞の CAE は、選択的に ERK1/2 を活性化し、GSK3β情報伝達経路を阻害した。CAE で生じた多くの変化は Alc 離脱後に回復した。非 Alc 性 HCC 患者と比べて、Alc 性 HCC 患者の腫瘍組織で CD133 mRNA 発現が増加していた。</p> <p>結論: 本研究の結果から、細胞 ADH 活性と ALDH 発現の変化は HCC 進展の重要な危険因子であり、ADH と ALDH の遺伝的変化が、Huh-7 細胞と SNU449 細胞での Alc 代謝や Alc 毒性、攻撃性での違いをもたらすと考えられる。また、Alc 禁酒は HCC 細胞の攻撃性を低下する方策であることが示唆される。</p>		